



TITLE:

Obesity—promoting and anti—thermogenic effects of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in mice(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Ishii, Akira

CITATION:

Ishii, Akira. Obesity—promoting and anti—thermogenic effects of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in mice. 京都大学, 2018, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2018-03-26

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.r13168>

RIGHT:

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	石井 輝
論文題目	Obesity-promoting and anti-thermogenic effects of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in mice (マウスにおける neutrophil gelatinase-associated lipocalin の肥満促進 および熱産生抑制効果)		
(論文内容の要旨)			
<p>Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL, LCN2)は好中球分泌顆粒から単離された可溶性蛋白で、脂溶性分子を運搬する蛋白群であるリポカリンスーパーファミリーに属する。LCN2はsiderophoreと総称される鉄結合性有機化合物と結合することで鉄を輸送し、腎分化誘導作用・腎保護作用・細菌増殖抑制作用を有する。またその血中濃度は、腎障害、細菌感染、肥満により増加することが知られている。これまでに京都大学大学院医学研究科腎臓内科学講座では、血清LCN2低値は維持血液透析患者において栄養不良の指標となることを明らかにしてきた。しかしながらその代謝における役割に関しては論争があり、未解明な点が多い。そこで本研究ではLCN2のエネルギー恒常性維持における病態生理学的意義を明らかにするため、メス<i>Lcn2</i>ホモ欠損(KO)マウス及び野生型(WT)マウスに高脂肪食(HFD)負荷あるいは寒冷刺激を行った。</p> <p>通常食投与後では<i>Lcn2</i>KO と WT との間で体格・表現型に差を認めなかった。一方 24 週間の HFD 投与後には、<i>Lcn2</i> KO は、WT と比較し褐色脂肪組織(BAT)重量が増加し、摂餌量が多いにもかかわらず HFD による体重増加が抑制され、耐糖能悪化が軽減されていた。この際に KO では、酸素消費量が増大し、BAT での熱産生にかかわる <i>Ucp1</i> 遺伝子発現が亢進していた。以上より HFD 負荷時には KO マウスでは BAT での熱産生が亢進し、肥満抵抗性を示すと考えられた。次に循環血中 LCN2 が BAT に及ぼす影響を明らかにするため、serum amyloid P component プロモーターを用いて肝臓特異的に <i>Lcn2</i> を過剰発現させたトランスジェニック (Tg)マウスを作製した。<i>Lcn2</i>を全身で欠失し、肝臓で過剰発現させた <i>Lcn2</i> KO-Tg マウスでは、HFD 負荷下での KO の抗肥満効果が相殺された。</p> <p>次に 4℃、4 時間の寒冷刺激では、KO は WT と比較し体温が高く、BAT における ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG)の取り込みが増加し、BAT での <i>Ucp1</i> 遺伝子発現が亢進していた。一方 Tg では WT よりも著しい体温低下を認め、BAT における FDG の取り込みが減少していた。この際 BAT での noradrenaline 含量の検討により、寒冷刺激時では WT に比較して KO で BAT 交感神経活性が亢進し、Tg で交感神経活性が減弱していることが示唆された。さらに KO で見られた寒冷刺激時の体温保持効果は、β3 アドレナリン受容体遮断薬や LCN2：siderophore：鉄複合体投与により相殺された。一方、鉄を結合させない LCN2 蛋白単独投与にはこの相殺効果を認めなかった。</p> <p>以上の成績から、循環血中 LCN2 は鉄依存的に BAT 活性を抑制し、肥満促進および熱産生抑制効果をもたらすことが示唆された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)
<p>Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL, LCN2)は鉄輸送蛋白であり、その血中濃度は、腎障害、細菌感染、肥満により増加することが知られているが、代謝における役割に関しては論争があり未解明な点が多い。そこで本研究では LCN2 のエネルギー恒常性維持における病態生理学的意義を明らかにするため、メス <i>Lcn2</i> ホモ欠損(KO)マウス及び野生型(WT)マウスに高脂肪食(HFD)負荷あるいは寒冷刺激を行った。通常食負荷後には、<i>Lcn2</i>KO と WT との間で体格や表現型に差を認めなかった。一方 HFD 負荷後には、<i>Lcn2</i> KO は、WT と比較し褐色脂肪組織(BAT)重量の増加、酸素消費量の増大、体重増加抑制を示した。4℃の寒冷刺激では、KO マウスは WT マウスに比して体温が高く、BAT における ¹⁸F-fluorodeoxyglucose の取り込みが亢進していた。この KO での寒冷刺激時の体温保持効果は、β3 アドレナリン受容体遮断薬や LCN2：鉄複合体投与により相殺された。一方、鉄を結合させない LCN2 蛋白単独投与ではこの相殺効果は認めなかった。以上の成績から、循環血中 LCN2 は鉄依存的に BAT 活性を抑制し、肥満促進および熱産生抑制効果をもたらすことが示唆された。</p> <p>以上の研究は、エネルギー代謝における LCN2 の機能的意義の解明に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 30 年 2 月 26 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>